

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU MEDICINSKI FAKULTET

Srđan Rajčević

Rak kao profesionalna bolest

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za zdravstvenu ekologiju i medicinu rada Škole "Andrija Štampar" Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Jadranke Mustajbegović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Mentor rada: prof. dr.sc. Jadranka Mustajbegović

Srđan Rajčević

Sadržaj

Popis kratica	
1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod	1
3.1. Zakon o listi profesionalnih bolesti Republike Hrvatske	2
4. Karcinogene tvari i skupine profesionalnih karcinogena	4
4.1. Kemijski karcinogeni	6
4.1.1. Metali kao karcinogene tvari.....	6
4.1.2. Organski kemijski karcinogeni	7
4.1.3. Azbest	8
4.2. Fizikalni karcinogeni.....	9
4.3. Biološki karcinogeni	11
5. Otkrivanje i dokazivanje karcinogenih tvari.....	12
6. Karcinogeneza	15
7. Sijela raka koja se povezuju sa profesionalnom izloženošću	18
7.1. Rak dišnog sustava i maligni mezoteliom.....	19
7.1.1. Rak pluća	19
7.1.2. Maligni mezoteliom	22
7.1.3. Rak sinusa, nosa i grkljana.....	23
7.2. Rak mokraćnog mjehura	24
7.3. Rak kože.....	25
7.4. Rak jetre	26
7.5. Rak krvotvornih organa	27
8. Zakoni i pravilnici Republike Hrvatske koji uređuju profesionalno izlaganje karcinogenima.....	31
8.1. Pravilnik o zaštiti radnika od rizika zbog izloženosti karcinogenim i/ili mutagenim tvarima	31
8.2. Pravilnik o zaštiti radnika od rizika zbog izlaganja azbestu	33
8.3. Zakon o zaštiti od ionizirajućeg zračenja i sigurnosti izvora ionizirajućeg zračenja. 34	
9. Zaključak	36
10. Zahvale	37
11. Literatura.....	38
12. Životopis	40

Popis kratica

DNA-	deoxyribonucleic acid	deoksiribonukleinska kiselina
UV-	ultraviolet	ultraljubičasto
HBV-	hepatitis B virus	hepatitis B virus
HCV-	hepatitis C virus	hepatitis C virus
IRAC-	International Research Agency on Cancer	Međunarodna agencija za istraživanje raka
OSHA-	Occupational Safety and Health Administration	Administracija zaštite na radu
BCME-	Bis-klorometil eter	
CMME-	klorometil eter	
PAU-	policiklični aromatski ugljikovodici	
VCM-	vinilklorid monomer	
PVC-	polivinil klorid	
Sv-	sivert	
IOSH-	Institution of Occupational Safety and Health	Institucija za zaštitu na radu
HbsAg-	hepatitis B virus surface antigen	hepatitis B virus površinski antigen
SAD-	Sjedinjene Američke Države	
CT-	computed tomography	kompjuterizirana tomografija
MR-	magnetic resonance	magnetska rezonanca
UZV-	ultrazvuk	
CCOHS-	Canadian Centre for Occupational Health and Safety	Kanadski centar za zaštitu na radu
SCCA-	Seattle Cancer Care Alliance	Seattle savez za zaštitu od karcinoma
MDK-	Maksimalno dopustiva koncentracija	

1. Sažetak

Rak kao profesionalna bolest

Srđan Rajčević

Rak je skupni naziv za brojne bolesti čija je osnovna značajka da su nastali kao posljedica promjena na DNA, a profesionalni rak je rak koji je nastao kao posljedica izlaganja karcinogenim tvarima u radnom okolišu. Profesionalni rak ne razlikuje se ni klinički ni biološki od raka bilo kojeg drugog podrijetla. Danas se smatra da je izlaganje karcinogenima na radnom mjestu uzrok 4 do 10 % svih karcinoma u muškaraca i oko 4 % karcinoma u žena. Karcinogeni radnog mjesta dijele se prema karcinogenom potencijalu da uzrokuju malignu pretvorbu i tu podjelu učinili su IRAC i Europska unija. Karcinogeni se dijele i u tri velike skupine, odnosno fizikalne, kemijske i biološke karcinogene. Danas se zna da 56 profesionalnih štetnosti sigurno izaziva rak, 40 štetnosti vrlo vjerojatno uzrokuje, a 113 profesionalnih štetnosti je svrstano u moguće karcinogene. Najčešći profesionalni karcinomi jesu oni respiratornog trakta, organa mezotelnog podrijetla, mokraćnog mjehura i kože.

Prevenција izlaganja karcinogenima u radnom okolišu i redoviti zdravstveni pregledi radnika vrlo su važan faktor u smanjenju pobola od raka. Republika Hrvatska je zakonskim propisima i pravilnicima uredila obveze poslodavaca i prava radnika kojima se smanjuje izlaganje karcinogenim tvarima na radnom na način da to ne utječe na zdravlje radnika i omogućila redovite zdravstvene preglede svim radnicima koji dolaze u dodir sa profesionalnim štetnostima.

Ključne riječi: rak, prevencija, zakonski propisi

2. Summary

Cancer as an occupational disease

Srđan Rajčević

Cancer is a common term for a number of diseases whose main feature is that they occur as a result of changes in the DNA and professional cancer is cancer that has emerged as a result of exposure to carcinogens in the working environment. Occupational cancer has no differences either clinically or biologically of cancer of any other origin.

Today it is considered that exposure to carcinogens in the workplace cause 4-10 % of all cancers in men and about 4 % of cancers in women. Workplace carcinogens are divided according to the carcinogenic potential to cause malignant transformation and that division is made in the IRAC and the European Union. Carcinogens are divided in three major groups - physical, chemical and biological carcinogens. Today it is known that 56 occupational hazards certainly causes cancer, 40 of them most likely causes cancer and 113 occupational hazards were classified as possible carcinogens. The most common occupational cancers are those of the respiratory tract, organs of mesothelial origin, bladder and skin.

Considering that in Croatia every fourth man dies of cancer and a substantial percentage of cancer is caused by carcinogens in the workplace, prevention of the exposure to the carcinogens and regular health check-ups are very important factor in reducing the incidence of cancer. Republic of Croatia with the legislation and regulations has regulated the obligations of employers and of workers' rights that reduce the exposure to the carcinogens at work in a way that it does not affect the health of workers and allow regular medical examinations for all workers who are in contact with occupational hazards.

Keywords: cancer, prevention, legislation

3. Uvod

Bolesti za koje se sa sigurnošću može potvrditi da su nastale kao posljedica štetnosti u procesu rada i radne okoline nazivaju se profesionalnim bolestima, a jedna od najtežih među njima je i rak. Rak je skupni naziv za brojne bolesti čija je zajednička poveznica njihovo nastajanje nakon promjena nastalih na deoksiribonukleinskoj kiselini (DNA) koja je osnovna molekula u stanici odgovorna za rast i diobu stanice (Zavalić 2006). Profesionalni rak se u svom kliničkom i biološkom sastavu ne razlikuje od zloćudnih bolesti drugog podrijetla, ali je njegova bitna razlika u tome da nastaje kao posljedica izlaganja radnika kancerogenim tvarima u svom radnom okolišu. Povezanost raka s profesionalnim zanimanjem spominje se već u 1700-tim godinama kada je Ramazzini postavio povezanost raka dojke sa zanimanjem opatica. Britanski liječnik Percival Pott još 1775. godine povezao je rak kože skrotuma sa zanimanjem dimnjačara, a njemački liječnik Rehn je 1895. godine rak mokraćnog mjehura povezao sa profesionalnom izloženosti anilinskim bojama (Pranjić 2007). Danas, izloženost karcinogenima u radnoj okolini smatra se jednim od glavnih uzroka u nastanku od 4-10 % svih zloćudnih bolesti u muškaraca, a oko 4 % u žena starijih od 30 godina. Međutim, jedan od najpoznatijih istraživača raka Samuel Epstein osporava gore navedene brojke i kaže da se izloženost štetnim tvarima u radnoj okolini prečesto podcjenjuje te da su te brojke znatno veće (20-40 %) (Zavalić 2006). Kod radnika u određenim tehnološkim procesima, pojedine vrste raka javljaju se i češće. Isto tako, ljudska izloženost pojedinim karcinogenima ne nalazi se samo u radnoj okolini, već i u njihovoj životnoj okolini (npr. azbest, benzen, itd.).

3.1. Zakon o listi profesionalnih bolesti Republike Hrvatske

Tradicija praćenja pobola u kojem uvjeti i način rada su ključni za nastanak bolesti, imaju dugu tradiciju na području Hrvatske. Prvu knjigu medicine na hrvatskom jeziku napisao je 1776. godine Lalangue, liječnik iz Varaždina, upravo o radnim uvjetima i profesionalnim bolestima kmetova: „Vrachtva ladanyska“. Reich 1886. godine opisuje u „Liječničkom vjesniku“ olovne kolike, a između 1912. i 1935. Hanh u domaćim i stranim časopisima objavljuje niz članaka o profesionalnim bolestima. Prvu knjigu o profesionalnim bolestima napisao je 1939. godine Branko Kesić, direktor „Škole narodnog zdravlja“ (Šarić, Žuškin, Medicina rada i okoliša). U samostalnoj se državi prvi Zakon o listi profesionalnih bolesti pojavljuje 1998.godine (N.N. 162/98), te Zakon o izmjenama i dopunama zakona o listi profesionalnih bolesti 2007. godine (N.N. 107/07). Zakon utvrđuje bolesti koje se prema Zakonu o mirovinskom osiguranju smatraju profesionalnim bolestima, te poslovi i uvjeti koji uzrokuju te profesionalne bolesti.

Zakonom je određena definicija profesionalne bolesti, dakle bolest koja je posljedica djelovanja štetnosti radne okoline, uvjeta i načina rada, a intenzitet štetnosti i duljina trajanja izloženosti na razini su koja uzrokuje oštećenje zdravlja. Bolesti s gore navedene liste dokazuju se pomoću algoritama čiji postupak obuhvaća radnu anamnezu, dokazivanje povezanosti bolesti s izloženošću na radu, kliničku sliku gdje se vidi oštećenje funkcije i morfologije, pozitivne nalaze dijagnostičkih metoda, te procjenom opasnosti i određivanjem intenziteta i trajanja izloženosti toj štetnosti.

Bolesti koje se smatraju profesionalnim bolestima utvrđuju se u Listi profesionalnih bolesti, a na rednom broju 44. nalazi se rak kao profesionalna bolest:

Tablica 1. Poslovi prilikom kojih može doći do pojave raka (NN 107/07)

Red. broj	Profesionalna bolest	Poslovi pri čijem se obavljanju bolest pojavljuje
44.	Rak različitih organa i organskih sustava	Poslovi koji se obavljaju u zoni ionizacijskog ili ultraljubičastog zračenja ili pri čijem se obavljanju dolazi u kontakt s azbestom, arsenom, niklom, kromom i njihovim spojevima, vinilkloridom, bisklorometil eterom (BCME), benzenom, nitro i amino derivatima aromatskih ugljikovodika, policikličkim aromatskim ugljikovodicima, polikloriranim derivatima aromatskih ugljikovodika, katranima, smolama, čađom, bitumenom i drugim naftnim derivatima, emisijom iz koksare, prašinom tvrdog drva i drugim štetnostima za koje je znanstveno dokazana veza između izloženosti i razvoja malignoma

4. Karcinogene tvari i skupine profesionalnih karcinogena

Profesionalni karcinogen jest svaka tvar ili kombinacija tvari koje uzrokuju porast incidencije karcinoma ili bitno skraćuju latentno razdoblje između izloženosti i nastanka karcinoma prema Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Profesionalni karcinogeni se dijele u tri skupine: kemijski karcinogeni (npr. benzen, vinil klorid i azbestna vlakna), fizikalni karcinogeni (npr. ultraljubičasto (UV) i ionizirajuće zračenje), te biološki karcinogeni gdje su najvažniji virus hepatitisa B te virus hepatitisa C. Međunarodna agencija za istraživanje karcinoma (eng. International Research Agency on Cancer - IRAC) koja sustavno prati uzročno posljedične veze između pojave karcinoma i izlaganja karcinogenima utvrdila je da 56 profesionalnih štetnosti sigurno izaziva karcinom, 40 ih vrlo vjerojatno izaziva karcinom dok je 113 svrstano u moguće profesionalne karcinogene. IRAC je razvrstala profesionalne karcinogene prema potencijalu da uzrokuju malignu pretvorbu odnosno karcinom (tablica 2) dok je Europska unija u svojoj Direktivi 67/548 EEC (1967 god.) također razvrstala tvari i pripravke prema karcinogenom potencijalu uzimajući u obzir samo one za koje postoji siguran dokaz ili velika vjerojatnost da uzrokuju maligne promjene u čovjeka (tablica 3).

Tablica 2. Razvrstavanje tvari (pripravaka) po karcinogenom potencijalu – podjela prema Međunarodnoj agenciji za ispitivanje karcinoma (Zavalić 2006)

Skupina	Tvar (pripravak)
SKUPINA 1	Tvar (pripravak) je karcinogen za čovjeka; okolnosti izlaganja imaju za posljedicu da su izlaganja karcinogena za čovjeka.
SKUPINA 2A	Tvar (pripravak) je vjerojatno karcinogena za čovjeka; okolnosti izlaganja imaju za posljedicu da su izlaganja vjerojatno karcinogena za čovjeka
SKUPINA 2B	Tvar (pripravak) je možda (vjerojatnost je manja nego li kod 2A) karcinogena za čovjeka; okolnosti izlaganja imaju za posljedicu da su izlaganja možda karcinogena za čovjeka
SKUPINA 3	Tvar (pripravak ili okolnosti pripreme) se ne može razvrstati kao karcinogena za čovjeka.
SKUPINA 4	Tvar (pripravak) vjerojatno nije karcinogena za čovjeka.

Tablica 3. Razvrstavanje tvari (pripravaka) po karcinogenom potencijalu podjela prema EU Direktivi 67/548 EEC (Zavalić 2006)

Skupina	Tvar (pripravak)
Skupina 1	Spoj, tvar ili proces za koje dokazano da su karcinogeni za čovjeka; postoje dovoljni dokazi za uzročnu vezu između izloženosti čovjeka kojoj od tih tvari i nastanka raka.
Skupina 2	Tvari, njihovi spojevi ili procesi koje se ne ubrajaju u sigurno dokazane karcinogene za čovjeka, ali na temelju dovoljnih dokaza iz - odgovarajućih dugotrajnih pokusa na životinjama - drugih značajnih podataka opravdano sumnja da izlaganje čovjeka tim tvarima može uzrokovati nastanak raka.
Skupina 3	Tvari za koje se pretpostavlja da uzrokuju nastanak raka kod čovjeka; postoje rezultati pokusa na životinjama koji ukazuju na tu mogućnost, ali prikupljene informacije još nisu dovoljne za pouzdano svrstavanje u skupinu 2.

Republika Hrvatska u Pravilniku o zaštiti radnika od rizika zbog izloženosti karcinogenim i/ili mutagenim tvarima (NN 40/07) obavezuje poslodavce da evidentiraju sve radnike izložene karcinogenima skupine 1, 2A i 2B prema Međunarodnoj agenciji za ispitivanje karcinoma i sve skupine karcinogena prema Direktivi 67/548 EEC .

4.1. Kemijski karcinogeni

Brojni kemijski karcinogeni prilikom profesionalne izloženosti mogu uzrokovati rak, a postoji i podjela istih na više načina. Jedan od kriterija podjele može biti način djelovanja kemijskog karcinogena na strukturu DNA, te se dijele na kemijske tvari ovisne o metaboličkoj aktivaciji koje svoje karcinogeno djelovanje ostvaruju putem metabolita koji je nastao različitim enzimskim sustavima biotransformacije u organizmu te na karcinogene neovisne o metaboličkoj aktivaciji koji već u svojoj početnoj strukturi imaju aktivne dijelove molekule koji djeluju na DNA (Boranić 2000). Kemijski karcinogeni se dijele i ovisno pripadaju li anorganskim ili organskim kemijskim tvarima (Šarić & Žuškin 2002).

4.1.1. Metali kao karcinogene tvari

Metali kao anorganski kemijski karcinogeni dokazani su humani karcinogeni. Bilo u formi metala ili spojeva, arsen, berilij, šesterovalentni krom, kadmij, nikal i željezo su priznati humani karcinogeni. Treba napomenuti da je povezanost željeza s karcinomom utvrđena samo u rudnicima i smatra se da je pravi uzrok radon. Sijela karcinoma uzrokovanih metalima ili spojevima su pluća s najvećim udjelom zatim koža, prostata i nosni sinusi. Najveća profesionalna izloženost jest u rudnicima, ljevaonicama, talionicama, a rjeđe u sekundarnoj

obradi i proizvodnji (Zavalić 2006). Prikaz najčešćih metala kao karcinogena i sijela karcinoma koji uzrokuju prikazano je u tablici 4.

Tablica 4. Najčešći karcinogeni među metalima (Zavalić 2006)

Metal	Sijelo karcinoma
Arsen	Pluća, koža
Berilij	Pluća
Kadmij	Pluća, prostata
Krom (šesterovalentni)	Pluća
Nikal	Nosni sinusi
Željezo u rudnicima hematita (radon)	Pluća
Ljevaonice željeza i čelika	Pluća, probavni sustav

4.1.2. Organski kemijski karcinogeni

Dvije velike i značajne skupine organskih kemijskih karcinogena i profesije gdje može doći do izlaganja istima jesu organska otapala i karcinogeni koji nastaju pri proizvodnji plastičnih masa. Organska otapala obuhvaćaju veliku i raznoliku skupinu kemijskih spojeva i smjesa iz reda ugljikovodika koji imaju svojstvo otapanja ulja, masti, smola, guma i plastičnih masa (Šarić & Žuškin 2002). Organska otapala upotrebljavaju se za čišćenje, odmašćivanje, razrjeđivanje, kao goriva, za proizvodnju boja, lakova, plastičnih masa, ljepila, pesticida i lijekova. Najčešća je izloženost u radnika na bojenju i zaštiti raznih površina, u grafičkoj industriji, na odmašćivanju metala u metalskoj industriji, pri laminiranju plastičnih masa, proizvodnji i primjeni pesticida, u proizvodnji i obradi nafte i upravo ta primjena u najraznovrsnijim područjima ljudske djelatnosti čini ih jednim od najčešćih onečišćenja u

radnoj okolini (Šarić & Žuškin 2002). Velika većina spojeva i smjesa koja se koriste u industriji srećom nisu karcinogena no neki od njih su dokazani i priznati humani karcinogeni. Od značajnih karcinogena treba spomenuti benzen iz skupine aromatskih ugljikovodika koji je prema IARC-u klasificiran u prvu skupinu karcinogena i u čovjeka uzrokuje leukemiju. Bis-klorometil eter (BCME) i klorometil eter (CMME) također karcinogeni prve skupine uzrokuju rak pluća. Od ostalih karcinogena treba spomenuti epiklorhidrin (IARC 2A), metilenklorid (2B), kloroform (2B), tetraklorugljik (2B), trikloretilen (2A), heksaklorobenzen (2B), benzilklorid (2A), poliklorirani bifenili (2A), klorometil eter, policiklični ugljikovodici (PAU), te amino i nitro derivati aromatskih ugljikovodika kao naprimjer anilin koji u ličilaca može uzrokovati rak mokraćnog mjehura (Šarić & Žuškin 2002). Pri proizvodnji plastičnih masa treba spomenut karcinogen iz prve skupine prema IARC-u vinilklorid monomer (VCM) iz kojeg polimerizacijom u autoklavima nastaje polivinil klorid monomera (PVC) koji dokazano uzrokuje angiosarkom jetre. Riječi o svakom navedenom karcinogenu bit će u poglavljima o najčešćim sijelima profesionalnih karcinoma.

4.1.3. Azbest

Azbest pripada skupini vlaknastim vrstama silikatnih minerala, te osim vezanog silicijevog dioksida sadrže i magnezij, željezo, kalcij, natrij i vodu, te u tragovima nikal, kobalt, krom i mangan. Prema mineraloškim značajkama dijeli se u dvije osnovne skupine: serpentinski i amfibolni azbest. Azbest koji je najčešće upotrebljavan pripada serpentinskoj skupini i naziva se krizotil ili bijeli azbest i ugrađuje se u 95% proizvoda koji sadrže azbest. Od ostalih vrsta koja se koriste u proizvodnji, ali u manjoj mjeri treba spomenut krocidolit ili plavi azbest i amozit. Fizička svojstva zbog kojih je njegova uporaba nekad, a i danas u nekim zemljama

toliko raširena jesu: izolacija od topline, hladnoće i buke, nezapaljivost, dobra dielektrična svojstva, otpornost vlakana na vlak, savitljivost, te otpornost na korozivno djelovanje lužina i većine kiselina. Profesionalna izloženost najveća je u građevinarstvu i to postavljajući azbestnih izolacija, radnici koji miješaju azbestni cement, stolari i postavljajući metalnih limova. Velika izloženost jest u brodogradnji, a primarna izloženost postoji kod rudara i kod radnika na mljevenju rude. Bolesti koje azbest najčešće uzrokuje jesu azbestoza plućnog parenhima, plakovi i kalcifikacije pleure ili dijafragme, difuzna zadebljanja pleure, sterilni benigni pleuralni izljevi, te maligni mezoteliom i karcinomi pluća i bronha kao najteže posljedice dugogodišnjeg izlaganja (Zavalić 2007).

4.2. Fizikalni karcinogeni

Najznačajniji fizikalni karcinogeni kojima čovjek može biti profesionalno izložen jesu ultraljubičasto (UV) i ionizirajuće. Ionizirajuće zračenje jest ono zračenje koje ima dovoljnu energiju da izbaci jedan ili više orbitalnih elektrona iz atoma ili molekule (Boranić 2000). Ionizirajuća zračenja mogu biti elektromagnetska (x i gama zračenja) i korpuskularna (elektroni, protoni, alfa čestice itd.). Zračenje djeluje na bilo koju stanicu u tijelu, a kritična meta jest DNA, a djelovanje može biti direktno na molekule ili indirektno putem vode odnosno djelovanjem slobodnih radikala koji nastaju radiolizom vode. Do vidljivih promjena u organizmu mogu proći sati, dani ili godine. Biološki učinci ionizirajućeg zračenja na čovjeka dijele se na nestohastičke (determinističke, predvidive) i stohastičke (nepredvidive). Nestohastički utjecaji nastaju nakon gubitka većeg broja stanica i nastaju prilikom viših doza zračenja dok su stohastički učinci vidljivi tek nakon određenog vremena latencije i mogu ih uzrokovati manje doze zračenja. Stohastički utjecaji uzrokuju oštećenja somatskim, ali i

spolnim stanicama i mogu se prenijeti na potomstvo. Najosjetljivija tkiva su ona koja se brzo dijele kao krvotvorni organi, gonade i gastrointestinalni sustav. Jedan od učinaka zračenja jesu i tumori, a na nastanak utječu neki čimbenici: dob (stariji ljudi su manje osjetljivi na zračenje), spol (žene manje obolijevaju od različitih tumora izuzevši leukemiju), genetski defekti i ostali činitelji (pušenje, sunčeva svjetlost itd.). Za procjenu ukupnog učinka zračenja upotrebljava se ekvivalentna doza koji mjeri apsorbiranu energiju, ali i vrstu zračenja i distribuciju u tkivo. Jedinica ekvivalentne doze jest 1 sivert (Sv) (Boranić 2000). Profesionalna izloženost zračenju najveća je među zdravstvenim djelatnicima uključujući medicinske sestre, radiologe, interventne medicinske discipline, a u ostalih zanimanja među radnicima u nuklearnim elektranama, astronautima i farmaceutima.

UV zračenje jest neionizirajuće zračenje valnih duljina od 100 do 400 nm. Glavni izvor UV zračenja jest Sunce. Glavna molekula koju pogađa jest DNA, te uzrokuje niz događaja koji se sastoji od stvaranja pirimidinskih dimera, jednolančanih lomova DNA, stvaranju slobodnih radikala kisika i tome se pridaje veliko značenje u karcinogenezi i morbogenezi. Najvažniji produkt interakcije UV zračenja i molekule DNA jest stvaranje ciklobutanskih dimera timina, citozina i uracila te stvaranje pirimidinskih molekula na istom lancu DNA koje se smatra ključnim mutagenim oštećenjem (Brumen 2007). Genotoksično djelovanje očituje se u dokazano povećanoj incidenciji kožnih karcinoma u ljudi koji su pojačano izloženi UV zračenju i to bazocelularnog i planocelularnog i melanoma. Profesionalno su ugroženi svi radnici koji provode veći dio radnog vremena na otvorenom (građevinari, poljoprivrednici itd.).

4.3. Biološki karcinogeni

Biološki karcinogeni koji su najvažniji i usko povezani sa profesionalnom izloženosti su zarazne bolesti hepatitis B virus (HBV) i hepatitis C virus (HCV). Moguća izloženost tim karcinogenima se ponajviše odnosi na zdravstvene djelatnike koji dolaze u kontakt s bolesnicima i njihovim tjelesnim tekućinama i krvi. HBV jest hepatotropni virus koji u zaraženog može osim kronične upale jetre, uzrokovati i hepatocelularni karcinom. Medicinsko osoblje ima 3 do 6 puta veću vjerojatnost obolijevanja od hepatitisa B nego opća populacija i dok je prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije učestalost površinskog antigena virusa hepatitisa B (HBsAg) kao markera bolesti u općoj populaciji od 0,1 do 0,6% u SAD-u i Zapadnoj europskoj, u medicinskog osoblja iznosi od 1 do 3 % (Šarić & Žuškin 2002). Najviši rizik imaju zdravstveni djelatnici koji dolaze u kontakt s krvlju, ekskretima i sekretima bolesnika pa je najugroženije osoblje zaposleno na hemodijalizi, kirurzi, anesteziolozi, stomatolozi, medicinske sestre i laboratorijsko osoblje.

Iste značajke vrijede i za virus hepatitisa C, a učestalost u općoj populaciji iznosi od 0,5 do 1% dok je u medicinskog osoblja od 1,75 do 2,5%.

Preventivne mjere su upotreba zaštitne odjeće, uporaba igala za jednokratnu uporabu, testiranje bolesnika na hemodijalizi i pasivna imunizacija primjenom HBV imunoglobulina kod ubodnog incidenta. U našem zakonodavstvu obavezna je aktivna HBV imunizacija svih zdravstvenih djelatnika. Imunizacija za HCV ne postoji stoga se strogo treba pridržavati ostalih zaštitnih mjera (Šarić & Žuškin 2002).

5. Otkrivanje i dokazivanje karcinogenih tvari

Preventivne mjere kojima se sprječava izlaganje karcinogenim tvarima uvelike ovise o metodama gdje se na eksperimentalnim modelima utvđuje interakcija između potencijalno mutagenih tvari i DNA. Jedna od metoda eksperimentalnog rada za dokazivanje karcinogena jesu i pokusi na životinjama gdje je važno da dobiveni rezultati mogu važiti i za čovjeka. To otežava činjenica da metabolička aktivacija ksenobiotika u životinja nije uvijek u cijelosti slična ljudskoj, da postoje velike razlike u enzimskoj aktivnosti između životinjskih vrsta, ali i znatna razlika među jedinkama iste vrste tako da se u eksperimentalnim uvjetima postiže samo približna ekstrapolacija. Najvažnije jest da ustanovljene mutacije u testnom sustavu budu istog tipa kao i mutacije za koje se vjeruje da su važne za čovjeka i njegovo zdravlje.

Od laboratorijskih testova se najviše upotrebljavaju bakterije iz razloga što je mutacija rijetka pojava pa se mora ispitati veliki broj uzoraka, te je testiranje na bakterijama tehnički lako izvedivo, mnogo brže i jeftinije nego testiranje na životinjama. Najveći broj podataka o interakciji mutagenih spojeva i DNA potječe od eksperimenata s bakterijama *Salmonella typhimurium* i *Escherichia coli*. Finim metodama se u hranjivom mediju od milijun bakterija mogu izdvojiti samo one koje su mutirale pod utjecajem mutagena. Budući da se u organizmu sisavaca karcinogeni često prije metabolički aktiviraju, u bakterijskim testovima se metabolička aktivacija postiže dodavanjem različitih tkivnih ekstrakata kao npr. mikrosomne frakcije štakorske jetre.

Za konačni dokaz karcinogenosti neke tvari nije dovoljno pokazati da ona oštećuje DNA i izaziva mutacije na bakterijskim modelima, nego je važno dokazati da uzrokuje i nasljedna oštećenja u stanicama sisavaca uzgojenih u kulturi i da doista izaziva tumore u pokusnih životinja. Nijedan test koji danas znamo ne može sa sigurnošću neku tvar definirati kao

karcinogen jer rezultati dobiveni testovima koji se najčešće upotrebljavaju pokazuju takozvane slijepe točke za pojedine karcinogene ili skupinu karcinogenata. Iz tog razloga danas se primjenjuju baterije testova koji uključuju testove na bakterijama, stanicama uzgojenim u kulturi i konačno na pokusnim životinjama (Boranić 2000). Britansko zdravstveno i socijalno osiguranje je predložilo jednu takvu bateriju testova koja se sastoji od:

1. Indukcija točkastih mutacija (promjena para baza ili okvira za čitanje genske poruke) u jednom bakterijskom testnom sustavu, kao što su *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* ili *Bacillus subtilis* (Amesov test).
2. Nastanak kromosomskih oštećenja u stanicama sisavca koje se uzgajaju *in vitro* s tim da oštećenja nastaju i bez korištenja odgovarajućeg metaboličkog aktivacijskog sustava.
3. Izazivanje recesivnih letalnih mutacija u vinskoj mušici (*Drosophila melanogaster*).
4. Indukcija kromosomskih oštećenja u intaktnoj laboratorijskoj životinji (štakoru ili mišu): mikronukleusni test, analiza metafaza u stanicama koštane srži ili drugim stanicama koja proliferiraju oštećenja germinativnih stanica koja se očituju kao indukcija dominantno letalnih mutacija u potomstvu.

Osim laboratorijskih testova i pokusa na životinjama veliki doprinos u otkrivanju potencijalnih karcinogenih tvari dala je epidemiologija sa svojim analitičkim studijama kojima su se provjeravale pretpostavke o etiologiji raka. Najvrijednija su prospektivna istraživanja na točno definiranim skupinama (eng. *cohort studies*) te usporedbe oboljelih i kontrolnih skupina (eng. *case-control studies*). Kohortnim istraživanjem se utvrđuju odnosi između sadašnjeg izlaganja i budućeg zdravstvenog stanja i tada se radi o prospektivnoj kohortnoj studiji, a kada se iz praktičnih razloga uzimaju već postojeći podaci o zdravstvenom

stanju i izlaganju u prošlosti tada se radi o retrospektivnoj kohortnoj studiji. U case-control studijama se utvrđuju osobe oboljele od neke bolesti, te zdrave osobe i tada se različitim načinima prikupljaju podacima o izloženosti štetnim činiteljima u obje skupine.

6. Karcinogeneza

Karcinogeneza jest nastanak tumora u višestaničnom organizmu djelovanjem različitih kemijskih, fizikalnih i bioloških štetnih činitelja, te uz djelovanje genetičkih otklona pojedinih stanica (Boranić 2000). Štetni čimbenici mogu djelovati zasebno ili udruženo, ali najvažnije svojstvo jest da dolazi do oštećenja staničnog genoma odnosno DNA. Kemijski i fizikalni čimbenici koji na organizam djeluju kronično inducirat će tumor već i pri jednokratnim dozama. Spektar mutacija koje nastaju djelovanjem pojedinih kemijskih i fizikalnih čimbenika su prikazani u tablici 5.

Tablica 5. Glavne strukturne promjene mutacije DNA koje uzrokuju kemijski i radijacijski karcinogeni (Boranić 2000)

Tvar	Strukturna promjena	Način popravka
aromatski amini	gvaninski i adeninski adukti mutacije s pomakom okvira čitanja	ekscizija
policiklični ugljikovodici	gvaninski i adeninski adukti	ekscizija postreplikacijski
metilirajuće i etilirajuće tvari	oksidacija gvanina timinski adukti depurinacija	ekscizija glikozilacija
zračenje ultraljubičasto	piridinski dimeri jedno- i dvolančani lomovi DNA križne veze proteina i DNA	ekscizija postreplikacijski glikozilacija
zračenje ionizirajuće	depurinacija/pirimidinizacija klastogeneza križne veze proteina i DNA lomovi lanca DNA	ekscizija postreplikacijski

Karcinogene tvari koje ne oštećuju DNA i uzrokuju nastanak tumora drugačijim epigenetskim mehanizmima nazivaju se ko-karcinogeni (Boranić 2000). Tumor nastaje stupnjevitim procesom i to u najmanje tri stadija: inicijacija (upućivanje), promocija (promicanje) i progresija (napredovanje). Najvažnije značajke svakog pojedinog stadija suprikazano u tablici 6.

Tablica 6. Morfološke i biološke značajke stadija inicijacije, promocije i progresije u procesu karcinogeneze (Boranić 2000)

Inicijacija	Promocija	Progresija
ireverzibilna, s konstantnim potencijalom matičnih stanica	praktički reverzibilna na razini ekspresije gena i na celularnoj razini, što se ostvaruje remodeliranjem i/ili apoptozom	ireverzibilna
inicirane matične stanice ne mogu se morfološki identificirati		morfološki prepoznatljive i mjerljive promjene u strukturi staničnog genoma
učinkovitost inicijacije ovisi o ksenobioticima i drugim kemijskim tvarima	opstanak populacije promoviranih stanica ovisi o trajnoj prisutnosti promotivne tvari	
spontano nastajanje iniciranih stanica može se kvantificirati	djelotvornost ovisi o dobi, dijetnim i hormonskim činiteljima	u ranoj fazi progresije proliferacija promijenjenih stanica ovisi o okolišnim činiteljima
„fiksacija“ ovisi o staničnoj diobi		
ne postoji mjerljiv prag ovisnosti učinka o dozi	postoji mjerljiv prag ovisnosti učinka o dozi i maksimalni učinak ovisi o dozi inicirajuće tvari	razvijaju se benigne ili maligne neoplazme

Nastavak tablice 6 s prethodne strane

Inicijacija	Promocija	Progresija
djelotvornost inicijatora može se uspoređivati na temelju broja fokalnih lezija na određenog razdoblja promocije	djelotvornost promotora može se uspoređivati na temelju prirasta populacije iniciranih stanica pri konstantnoj dozi tvari	„progresijski“ agensi pokreću promovirane stanice kroz ovaj stadij ali ne djeluju kao inicirajući agensi

Važno je naglasiti da su stadij inicijacije i progresije nastali zbog promjena u DNA dok stadij promocije ne uključuje izravne strukturne promjene u staničnom genomu nego mu je osnovna značajka promijenjeno izražavanje genoma inicirane stanice. Uzrok drugačijem izražavanju jest zajedničko djelovanje genetičkih promjena i vanjskih činitelja koje nazivamo promotori (Boranić 2000).

Kritični molekularni ciljevi u stadijima inicijacije, promocije i progresije odnosno geni gdje se zbivaju promjene izazvane karcinogenima jesu protoonkogeni, stanični onkogeni i tumor supresor geni. Protoonkogeni i stanični onkogeni normalno postoje u većini sisavaca, ali se procesom onkogeneze mogu aktivirati i uzrokovati malignu alteraciju. Aktivacija se najčešće ostvaruje jednim od oblika mutacije kao naprimjer jednostavnom transverzijom, delecijom ili translokacijom. Treća glavna skupina gena koji su u procesu karcinogeneze jesu tumorsupresorski geni odnosno geni koji sprječavaju izražavanje onkogeni. U mnogim ljudskim tumorima kao glavni tumorsupresorski gen opisan je gen p53, a njegovom mutacijom gubi se funkcija koja omogućava proces apoptoze kao zaštitu od maligne preobrazbe (Boranić 2000).

7. Sijela raka koja se povezuju sa profesionalnom izloženosti

Prema brojnim studijama smatra se da je godišnje oko 5,3 % (8000) svih smrti od karcinoma u Ujedinjenom Kraljevstvu uzrokovano izlaganjem tvarima na radnom mjestu (IOSH). Razdoblje latencije od trenutka izlaganja odrađenoj tvari do pojave karcinoma je u prosjeku 15 do 20 godina odnosno 3,5 godine za pojavu akutne leukemije. Najčešći tipovi profesionalnih karcinoma jesu rak dišnog sustava i organa mezotelnog podrijetla, rak mokraćnog mjehura i rak kože. Detaljan prikaz najčešćih sijela profesionalnog raka i jakost povezanosti sa profesionalnom izloženosti rađen prema studijama u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) biti će prikazani u tablici 7.

Tablica 7. Najčešći tipovi profesionalnog karcinoma i povezanost sa izloženosti na radnom mjestu (Canadian Centre for Occupational Health and Safety - CCOHS)

Sijelo karcinoma	Povezanost sa profesionalnom izloženosti (SAD)
Pluća	6,3 – 13%
Mokraćni mjehur	3 – 19%
Mezoteliom	85 – 90%(muškarci) 23%(žene)
Leukemija	0,8 – 2,8%
Grkljan	1 – 20%(muškarci)
Rak kože(ne-melanomski)	1,5 – 6%(muškarci)
Rak sinusa, nosa i nazofarinksa	31 – 43 % (muškarci)
Bubreg	0 – 2,3 %
Jetra	0,4 – 1,1 % (samo vinilklorid)

7.1. Rak dišnog sustava i maligni mezoteliom

7.1.1. Rak pluća

Najznačajniji pojedinačni uzročni čimbenik u razvitku raka pluća smatra se pušenje koje je odgovorno za 80% slučajeva raka pluća, međutim profesionalna izloženost određenim karcinogenima pojedinačno, te u kombinaciji s pušenjem smatra se važnim čimbenikom razvitka raka pluća. Doll i Peto u jednoj procjeni iz 1981.godine ustanovili su da je približno 15% raka pluća u muškaraca, te oko 5% raka pluća u žena uzrokovano profesionalnom izloženošću (Šarić & Žuškin 2002). Rak pluća uzrokovan profesionalnom izloženošću ne razlikuje se klinički ni patohistološki od raka pluća uzrokovanog bilo kojim drugim čimbenikom te su dijagnostički postupci i liječenje također istovjetni. Latentno razdoblje u razvoju raka pluća kod profesionalne izloženosti je dug i u prosjeku iznosi 20 do 40 godina, te uključuje i izloženost izvan radnog mjesta stoga prilikom identifikacije same etiologije treba uzeti detaljnu osobnu i radnu anamnezu pritom posebno obraćajući pozornost na pušačku anamnezu uključujući i izloženost pasivnom pušenju koja sinergistički djeluje s profesionalnim karcinogenima u razvitku raka pluća.

Priznati i najučestaliji karcinogeni raka pluća radnog mjesta jesu azbest, klormetilni eteri, nikal, krom, poliaromatski ugljikovodici (PAU), radon i pasivno pušenje. Svojstva azbesta kao plućnog karcinogena uočena su još 1935. godine, te su višekratnim epidemiološkim istraživanjima ponovno dokazana. Radnici koji rade s azbestnim izolacijskim materijalima u proizvodnji tekstilnih azbestnih proizvoda na bazi krizotil azbesta imaju veći relativni rizik za pojavu raka pluća nego rudari izloženi azbestu. Uzrok tomu je dokazana povezanost duljine azbestnih vlakna (vlakna duljine od 10 do 20 mikrometara) s većom učestalošću raka pluća. Bis klorometil eter (BCME) i klorometil metil eter (CMME) u vezu s rakom pluća dovedeni

su 1962. godine u jednoj kemijskoj tvornici u Philadelphiji gdje je više radnika oboljelo od mikrocelularnog raka pluća. Klormetilni eteri koriste se u ionskoj izmjeni u industriji smole te u proizvodnji tekstila gdje nastaju kad kloridi reagiraju s formaldehidom. BCME je potentniji karcinogen od CMME te klorometil eteri pokazuju linearni odnos između doze i učinka (Šarić & Žuškin 2002). Povezanost između pojave raka i izloženosti poliaromatskim ugljikovodicima (PAU) prvi je uočio Percivall Pott 1775. godine kad je opisao rak testisa u dimnjačara dok je prvo istraživanje o raku pluća i izloženosti PAU provedeno u Japanu u pogonu za karboniziranje ugljena gdje je dokazan povećan rizik za razvoj raka pluća (Šarić & Žuškin 2002). Do profesionalne izloženosti PAU-a dolazi u postrojenjima za rasplinjavanje ugljena, proizvodnji koksa i plina, te u proizvodnji aluminijsa. Radon kao uzročnik raka pluća dokazan je u studijama koje su se provodile u rudniku Schnebergu u Njemačkoj, te u rudniku urana u Coloradu u SAD-u 1950.godine (Šarić & Žuškin 2002). Postoji interakcija između pušenja i izlaganja radonu gdje je učinak multiplikativan.

Svi priznati i suspektni malignomi pluća s obzirom na vrstu i izvore izloženosti su prikazani u tablici 8.

Tablica 8. Priznati karcinogeni za nastanak raka pluća i izvori izloženosti (Šarić & Žuškin 2002)

Priznati (izloženost)	Izvori izloženosti
azbest	Izolateri, brodograđevna industrija, prerada azbesta, proizvodnja azbestno cementnih proizvoda
Klormetilni eteri	Kemijska industrija
krom	Proizvodnja kromata
nikal	Rudarenje, rafinacija, galvanizacija

Nastavak tablice 8 s prethodne strane

Priznati (izloženost)	Izvori izloženosti
PAU	Proizvodnja koksa, gumarski radnici, proizvodnja aluminija, proizvodnja plina, koksa, željeza i čelika
radon	Rudnici urana
Suspekti (izloženost)	Izvori izloženosti
akrilonitril	Proizvodnja plastike, tekstilnih vlakana, Petrokemija, proizvodnja gume
berilij	Proizvodnja i procesiranje
kadmij	Topionice, proizvodnja baterija
vinilklorid	Proizvodnja polivinil klorida(PVC)
formaldehid	Proizvodnja formaldehidskih smola
slobodni silicijev dioksid	Rudarenje, kamenolomi, proizvodnja porculana i keramike
sintetička vlakna	Izolateri, kamena drozga, proizvodnja kamene vune

Glavni oblici raka pluća su sitnostanični i nesitnostanični, klinički znakovi raka pluća su kašalj uz hemoptizu, gubitak na težini i dispneja. Otkriva se rentgenom pluća i CT-om, a konačna dijagnoza biopsijom prilikom bronhoskopije. Liječenje se sastoji od kirurškog zahvata, kemoterapije te radioterapije. Petogodišnje je preživljenje za sve tipove raka pluća u prosjeku 15 %, te je najčešći uzrok smrti od zloćudnih tumora u žena i muškaraca u svijetu i 2008. godine je bio odgovoran za 1,38 milijuna smrtnih slučajeva.

7.1.2. Maligni mezoteliom

Difuzni maligni mezoteliom izuzetno je rijedak tumor koji nastaje malignom alteracijom mezotelnih stanica seroznih šupljina i najčešće se razvija na pleuri dok je lokalizacija na peritoneumu i perikardu mnogo rjeđa (Kanceljak-Macan 2009). Većina oboljelih od malignog mezotelioma ima anamnestički podatak o izloženosti azbestu na radnom mjestu ili okolišu. Većina studija pokazala je da je vrijeme latencije za ovu vrstu tumora 30 do 40 godina i da je rizik veći što je duža i veća izloženost azbestnim vlaknima međutim zabilježeni su i slučajevi pojave tumora nakon samo 1 do 2 godine izloženosti (Šarić & Žuškin 2002). Nije dokazano povećanje rizika za obolijevanje od malignog mezotelioma uz istovremeno konzumiranje cigareta i izloženost azbestu. Povećan rizik od razvoja mezotelioma ima profesionalna izloženost vezana za preradu azbestu, izradu azbestno-cementnih proizvoda, brodograđevnu industriju i proizvodnju azbestnog tekstila. Očekuje se porast broja oboljelih u Hrvatskoj i Europi do 2020. godine zbog dugog razdoblja latencije dok zemlje u razvoju gdje rad sa azbestom nije nadziran i dobro zakonom reguliran očekuje duže razdoblje obolijevanja od mezotelioma. Mezoteliomi se klasificiraju u tri histološke skupine: epitelni, sarkomatozni i miješani oblik. Muškarci obolijevaju u 90% slučajeva u životnoj dobi od oko 65 godina, a klinički znakovi bolesti su bol u prsištu, dispneja, gubitak na težini i kašalj. Definitivna dijagnoza se postavlja punkcijom seroznih šupljina i citološkom pretragom dobivene tekućine. Učinkovitog liječenja nema i prosječno preživljenje od trenutka postavljanja dijagnoze iznosi 12 do 15 mjeseci (Šarić & Žuškin 2002).

7.1.3. Rak sinusa, nosa i grkljana

Prve spoznaje o povezanosti raka sinusa i nosa s profesionalnom izloženosti potječu iz 1932. godine kad su prvi put opisani slučajevi tog tumora u rafinerijama nikla (Šarić & Žuškin 2002). Veza je kasnije u mnogim studijama višekratno potvrđena. Tumori u području sinusa i nosa su vrlo rijetki i čine manje od 1 % svih zloćudnih tumora. Učestalost u Hrvatskoj je 0,4 novooboljela na 100 000 stanovnika. Najčešći su u maksilarnom sinusu, zatim u nosnim šupljinama, etmoidnom sinusu, a najrjeđi u frontalnom i sfenoidnom sinusu (Centar za tumore glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Zagreb).

Mogu biti dobroćudni i zloćudni, a do 80 % svih tumora sinusa i nosa čini karcinom pločastih stanica. Češće se javljaju u osoba koje su profesionalno izložene niklu, drvnoj prašini, PAU-a, uljima za hlađenje metala, kromovim pigmentima u sastavu prašine i dimetil sulfatu u proizvodnji izopropilnog alkohola (Šarić & Žuškin 2002). Pušenje ima važnu ulogu kao i pasivno pušenje, a dvaput češće se javlja u muškaraca. Simptomi se često javljaju u uznapredovalom stadiju bolesti, a najčešći su epistaksa, bol i oticanje u području nosa i sinusa, nemogućnost otvaranja usta i neurološki ispadi. Zlatni standard u dijagnozi jest pregled fiberoskop i po potrebi pregled CT-om i MR-om. Liječenje može biti kirurško, kemoterapijom ili radioterapijom.

Tumor grkljana čini 1-2% svih zloćudnih tumora. Karcinom grkljana je 4-10 puta češći u muškaraca i javlja se nakon 50 godine. Glavni rizični čimbenik jest aktivno pušenje ali i pasivna izloženost dimu. Profesionalna izloženost azbestu, niklu i uljima za hlađenje također se dovode u vezu s karcinom grkljana. Najčešći simptom jest promuklost koja traje duže vrijeme, a mogu se javiti i bol, otežano gutanje kao i bol u uhu. Dijagnoza se postavlja pomoću detaljne osobne i radne anamneze, indirektnom laringoskopijom, fiberoskopijom, UZV

grkljana, te nakraju pomoću laringomikroskopije prilikom koje se uzima komadić tkiva za patohistološku analizu. Liječenje jest operativno i zračenjem (Centar za tumore glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Zagreb).

7.2. Rak mokraćnog mjehura

Povezanost nastanka karcinoma mokraćnog mjehura s profesionalnom izloženosti anilinskim bojama prvi je uočio njemački liječnik Rehn još 1895. godine (Zavalić 2006). Rak mokraćnog mjehura čini oko tri posto svih zloćudnih tumora, a muškarci obolijevaju 3 do 4 puta češće dok je dob obolijevanja između 50 i 70 godina. Rizični čimbenici za razvitak raka mjehura jesu pušenje na prvom mjestu jer pušači obolijevaju 3 puta češće od nepušača, zatim kronične infekcije mjehura, profesionalna izloženost štetnim tvarima. Smatra se da je 20% karcinoma mjehura profesionalne etiologije (Šarić & Žuškin 2002). Tvari u radnom okolišu koje mogu inducirati ovu vrstu raka jesu: benzidin, bifenilamin, naftilamin, biskloretil, okzasosforin, tetrahidro-2-oksid, PAU i purin (Pranjić 2007). Zanimanja koja su izložena povećanom riziku su radnici u gumarskoj, kemijskoj i kožnoj industriji, soboslikari, frizeri, tiskari, tekstilni radnici i vozači kamiona. Histološki rak mokraćnog mjehura dijeli se na: karcinom prijelaznog epitela (95%), adenokarcinom (2%) i karcinom skvamoznih stanica (1-2%). Prvi i najznačajniji simptom bolesti jest bezbolna hematurija dok kod uznapredovalog karcinoma mogu se javiti bolno i otežano mokrenje, učestali nagon na mokrenje i bol u leđima. Dijagnoza se postavlja uz klinički pregled, anamnezu, analizu mokraće i krvi, te najvažnijom pretragom cistoskopijom i biopsijom promjene. Liječenje je kirurško uz potporu kemoterapije i radioterapije. Prognoza ovisi od dubini prodora tumora u stijenku i okolne limfne čvorove i

metastazama. Petogodišnje preživljenje za površinski lokalizirani tumor je 70%, uz zahvaćene limfne čvorove 30% dok sa udaljenim metastazama iznosi 5%.

7.3. Rak kože

Najučestaliji oblici raka kože, a da se zna da su uvjetovani profesionalnom izloženošću, jesu bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom gdje je bazocelularni mnogo češći (Pranjić 2007). Ujedno ta dva tipa čine više od 90% svih tumora kože i spadaju u skupinu ne-melanomskih tumora kože dok maligni melanom iako mnogo rjeđi uzrokuje 90% svih smrti od raka kože. Fizikalni karcinogeni koji se dovode u vezu s pojavom jesu UV zračenje i to UVB zračenje koje čini 3% ukupne doze UV zračenja, te se smatra najvažnijim uzrokom tumora kože i ionizirajuće zračenje u područjima s kroničnim radiodermatitisom. Od kemijskih karcinogena ističe se važnost izloženosti arsenu, PAU-a, industrijskim uljima i katranu (Šarić & Žuškin 2002).

Maligni melanom se za razliku od ostalih tumora kože češće javlja u osoba koje rade u zatvorenim prostorima što ukazuje na činjenicu da je važnije rekreativno ili intermitentno izlaganje UV zračenju od kontinuiranog. Simptomi tumora kože jesu: izdignuta papula ili macula na koži, krvarenje iz izrasline na koži, promjena boje, oblika, veličine i rubova madeža ili pigmentirane lezije. Predilekcijska mjesta za pojavu ne-melanomskih tumora kože jesu na nosu, ušima, čelu, donjoj usni, obrazima i mjestima već oštećenim UV zračenjem dok maligni melanom nastaje iz pigmentiranih lezija ili madeža. Dijagnoza se postavlja fizikalnim pregledom i biopsijom promijenjene tvorbe. Liječenje karcinoma bazalnih stanica i planocelularnog karcinoma ovisi o veličini, dubini i smještaju tvorbe, a za uklanjanje tumora koristi se struganje, kauterizacija (spaljivanje), kriokirurgija (smrzavanje), kirurško uklanjanje

i radioterapija. Maligni melanom liječi se kirurškim uklanjanjem, te kod prisutnih metastaza i odstranjivanjem pratećih limfnih žlijezda. U prevenciji važno je smanjiti izloženost radnika na otvorenom između 11 i 16 sati tijekom ljeta koliko god je moguće i uzimati češće pauze sa boravkom u sjeni, koristiti zaštitnu majicu i naočale, te koristiti pripravke za zaštitu od sunca (CCOHS).

7.4. Rak jetre

Rak jetre je općenito jedan od najčešćih u Aziji i Africi, a u zapadnom svijetu je rijetkost. U Hrvatskoj je zastupljen godišnjom stopom od 1 na 100 000 i 2,2 na 100 000 u osoba starijih od 35 godina. Najčešće se radi o hepatocelularnome tumoru, a javlja se tri puta češće u muškaraca. Tri glavna rizična čimbenika koja dovode do razvoja hepatocelularnog karcinoma jesu kronična infekcija virusom hepatitisa B i C, alkohol i aflatoksin, a tome u korist govori i činjenica da se 75% raka jetre javlja u osoba s cirozom (Šarić & Žuškin 2002). O definiranim profesionalnim karcinogenima koji uzrokuju ovaj tip karcinoma jetre ne možemo govoriti, iako je u pojedinim profesijama opažena veća učestalost hepatocelularnog karcinoma. Može postojati posredna povezanost gdje npr. radnici izloženi akcidentalno prekomjernim koncentracijama organskih otapala mogu razviti cirozu jetre što je rizik za hepatom. Ovdje treba spomenuti i zdravstvene djelatnike koji imaju veći rizik i veću prevalenciju zaraze već ranije spomenutim HBV i HCV i samim time veću šansu razvoja kroničnog hepatitisa, ciroze i naposljetku hepatocelularnog karcinoma i stoga je važno još jednom napomenut mjere zaštite kroz aktivnu i pasivnu imunizaciju zdravstvenih radnika i pridržavanja mjera osobne zaštite. Hemangiosarkom je mnogo rjeđi tip raka jetre, ali je mnogo izravnije povezan s profesionalnom izloženosti. Dvije tvari koje se izdvajaju su izloženost arsenu i vinilklorid-

monomeru (VCM). Rizik za pojavu tog tipa raka jest zabilježen u izloženosti arsenskim pesticidima, zatim u topionicama metala i u vinarstvu. Na VCM kao mogućeg uzročnika hemangiosarkoma upozoreno je 1974. godine na osnovi pojave tog tumora u jednoj tvornici PVC-a u Louisvillu u SAD-u (Šarić & Žuškin 2002). Do danas je zamijećen veliki pad incidencije hemangiosarkoma zahvaljujući rigoroznim zaštitnim mjerama, odnosno usavršavanjem tehnoloških procesa prije svega automatizacijom i hermetizacijom. Radnike izložene VCM-u treba periodično pregledavati i usmjeriti pregled na jetrene probe.

Simptomi karcinoma jetre su nespecifični i uključuju opću slabost, gubitak teka, pad tjelesne mase i nejasni febrilitet. Dijagnoza se postavlja anamnezom i fizikalnom pregledom, a dodatne pretrage koje pomažu su ultrazvuk, MR, CT i za konačnu dijagnozu biopsija sumnjive tvorbe. Laboratorijski u detektiranju hepatocelularnog karcinoma je i alfa-fetoprotein. Kirurška ekscizija je najbolji način liječenja, međutim bolest se najčešće otkriva prekasno pa često nije moguća, a od ostalih rješenja u obzir dolaze radioterapija i transplantacija jetre. Prosječno petogodišnje preživljenje je skromno i iznosi 2 do 6 %.

7.5. Rak krvotvornih organa

Od malignoma limfatičnog i krvotvornog sustava treba istaknuti dokazanu povezanost akutnih i kroničnih mijeloičnih leukemija s izloženošću benzenu, ionizirajućem zračenju i citostaticima (alkilirajuća sredstva i antimetabolični spojevi) koje je važno za zdravstvene djelatnike. Vrijeme latencije pojave ovih tumora jest mnogo manje nego kod solidnih i već nakon 3 godine može doći do pojave bolesti. Benzen kao priznati humani karcinogen spada u skupinu aromatskih ugljikovodika i dobiva se destilacijom katrana kamenog ugljena, kao nusprodukt pri proizvodnji koksa, a k tome je i sastavni dio nafte i benzina. U industriji se

najčešće koristi kao otapalo organskih spojeva pri ekstrakciji i odmašćivanju, te kao polazni i intermedijarni spoj u organskoj sintezi brojnih spojeva koji imaju benzensku jezgru (Šarić & Žuškin 2002). Zbog njegovih izrazito hematotoksičnih i karcinogenih učinaka primarno je u zaštiti zdravlja zamijeniti ga manje toksičnim spojevima, toluenom, ksilenom ili etilbenzenom. U tehnološkom procesu ako nije moguće izbjeći njegovu upotrebu, potrebno je postupak hermetizirati ili osigurati lokalnu ventilaciju. Kod izloženih osoba potrebni su redoviti pregledi i praćenje pokazatelja izloženosti i pokazatelja učinka. Od ionizirajućeg zračenja je najviše ugrožena medicinska struka i to medicinske sestre, intervencijske discipline, radiolozi, a od ostalih struka radnici u industriji umjetnih gnojiva, radnici u nuklearnim elektranama, farmaceuti, astronauti itd. U zaštiti od ionizirajućeg zračenja vrijede tri pravila:

1. U zoni zračenja raditi što je moguće brže i kraće.
2. Maksimalno povećati udaljenost od izvora zračenja do izložene osobe.
3. Obavezno koristiti zaštitni ekran i ostala osobna zaštitna sredstva protiv ionizirajućeg zračenja.

Mjere zaštite dijele se na tehničke, organizacijske i medicinske. Tehničke mjere uključuju: postavljanje zaštitnih ekrana između izvora i čovjeka, povećanja udaljenosti od izvora zračenja, skraćivanja vremena boravka u zoni zračenja, obavezna kontrola primljene doze zračenja na radnom mjestu i mjerenje kontaminacije radne sredine pomoću dozimetra. Medicinske mjere se sastoje od: profesionalne selekcije osoba koja rade s ionizirajućim zračenjem, kontrolno-periodičnim medicinskim pregledima osoba koja rade u zoni zračenja, odgojno obrazovnim mjerama u cilju upoznavanja radnika s opasnostima i zaštitom od

zračenja i primjeni osobnih zaštitnih sredstava. Pod organizacijske mjere spada: skraćivanje radnog vremena, duži godišnji odmor, beneficirani radni staž (Jovanović 2007).

Kratak pregled svih profesionalnih karcinogeni 1. skupine, najčešća sjela karcinoma i zanimanja prilikom kojih može doći do izloženosti istima su prikazani u tablici 9.

**Tablica 9. Najčešći profesionalni karcinogeni 1. skupine i sjela karcinoma
(Seattle Cancer Care Alliance - SCCA)**

Izloženost	ciljni organi	industrija/uporaba
4-aminobifenil	Mokraćni mjehur	proizvodna gumenih proizvoda
Arsen i spojevi	Pluća, koža	stakla, metala, pesticida
Azbest	Pluća, serozne membrane (poplućnica, osrčje, potrbušnica)	Izolacija, filtri, azbestno-cementni i azbestno-tekstilni proizvodi
Benzen	Leukemija	Otapala, goriva
Benzidin	Mokraćni mjehur	Izrada boja i pigmenata, laboratorijska sredstva
Berilij i spojevi	Pluća	Zrakoplovna industrija
Bis (klorometil) eter	Pluća	Nusprodukt u kemijskoj industriji
Klorometil metileter (tehnički)	Pluća	Nusprodukt u kemijskoj industriji
Kadmij i spojevi	Pluća	Boje/izrada pigmenata
Krom (IV) i spojevi	nosne šupljine, pluća	Oblaganje metala, boje/izrada pigmenata
Premazi katrana drvenog ugljena	koža, pluća, mokraćni mjehur	Graditeljstvo, elektrode
Katran drvenog ugljena	Koža, pluća	Goriva

Nastavak tablice 9 s prethodne strane

Izloženost	ciljni organi	industrija/uporaba
Etilen oksid	Leukemija	Kemijski intermedijar, sterilant
Mineralna ulja	Koža	Sredstva za podmazivanje
Mustard gas	Ždrijelo, pluća	Bojni otrov
2-Naftilamin	Mokraćni mjehur	Boje/izrada pigmenata
Spojevi nikla	Nosne šupljine, pluća	Metalurgija, legiranje, kataliza
Nafta iz Škriljevca	Koža	Maziva, goriva
Čađi	koža, pluća	Pigmenti
Talk	pluća, poplućnica	Papir, boje
Vinil klorid	Jetra, pluća, male krvne žile	Plastične mase, monomer
Drvena prašina	Nosne šupljine	Industrija namještaja, drvna industrija

8. Zakoni i pravilnici Republike Hrvatske koji uređuju profesionalno izlaganje karcinogenima

Najvažnija činjenica kod tumora koji su posljedica izlaganja karcinogenima na radnom mjestu jest da se mogu i trebaju prevenirati. U Hrvatskoj postoje propisi koji uređuju rad s karcinogenima, a to su:

1. Pravilnik o zaštiti radnika od rizika zbog izloženosti karcinogenim i/ili mutagenim tvarima (NN 40/07).
2. Pravilnik o zaštiti radnika od rizika zbog izlaganja azbestu (NN 40/07).
3. Zakon o zaštiti od ionizirajućeg zračenja i sigurnosti izvora ionizirajućeg zračenja (NN 64/06).

8.1. Pravilnik o zaštiti radnika od rizika zbog izloženosti karcinogenim i/ili mutagenim tvarima

Ovaj pravilnik određuje obveze poslodavaca u pogledu zaštite zdravlja i sigurnosti radnika od opasnosti pri radu s karcinogenim i/ili mutagenim tvarima što također uključuje i prevenciju takvih opasnosti. Dužnost je poslodavca da prema Pravilniku o izradi procjene opasnosti (NN 46/97) ustanovi vrstu, stupanj i trajanje izloženosti radnika da se procijeni opasnost za radnika i na temelju toga poduzmu mjere zaštite. Najvažnija mjera zaštite i obveza poslodavca jest da u radnom procesu mora zamijeniti karcinogene tvari bezopasnim ili manje opasnim tvarima, a ako nije moguće korištenje treba biti svedeno na najmanju moguću mjeru. Kod svake upotrebe karcinogene ili mutagene tvari poslodavac je obavezan držati se propisanih zaštitnih mjera, a najvažnije od njih su:

1. Ograničavanje na najmanju moguću mjeru količinu karcinogene ili mutagene tvari.

2. Održavanje što manjeg broja radnika koji su ili bi mogli biti izloženi.
3. Planiranje radnih postupaka i izrada mjera kontrole tako da se izbjegne oslobađanje karcinogenih tvari na najmanju moguću mjeru.
4. Da se ako je moguće karcinogena ili mutagena tvar ukloni na samom izvoru pomoću lokalnog sustava odsisa ili općom ventilacijom.
5. Mjerenje karcinogenih ili mutagenih tvari na radnom mjestu.
6. Korištenje skupnih mjera zaštite i ukoliko se izlaganje ne može drugačije izbjeći, koristiti individualne mjere zaštite.

Poslodavac također mora u roku 30 dana prije početka korištenja karcinogene i/ili mutagene tvari o tome pismeno obavijestiti nadležno tijelo inspekcije rada i Hrvatski zavod za medicinu rada. Zdravstveni nadzor radnika koji rade s karcinogenim tvarima također je obaveza poslodavca koji mora osigurati preventivne zdravstvene preglede prije početka rada i za vrijeme obavljanja posla. Usmjereni periodički pregledi ne smiju biti kraći od 12 mjeseci, a u slučaju sumnje na akcidentalni događaj, radnik treba biti upućen na izvanredni pregled.

Praktične preporuke za zdravstveni nadzor radnika uključuju:

1. Liječnik ili tijelo nadležno za zdravstveni nadzor radnika izloženih karcinogenim i/ili mutagenim tvarima moraju biti upoznati s uvjetima ili okolnostima izlaganja svakog radnika.
2. Zdravstveni nadzor radnika mora se obavljati u skladu s načelima i praksom medicine rada, a uključuje vođenje evidencije o radnikovoj zdravstvenoj i profesionalnoj anamnezi, osobni razgovor s radnikom i gdje je prikladno izvršiti biološki nadzor, kao i otkriti rane i reverzibilne učinke.

3. Za svakog radnika koji je predmet zdravstvenog radnika mogu se odrediti dodatne pretrage, u svjetlu najnovijih saznanja s područja medicine rada.

8.2. Pravilnik o zaštiti radnika od rizika zbog izlaganja azbestu

Glavni zadatak Pravilnika o zaštiti radnika od rizika zbog izlaganja azbestu jest zaštititi radnike od rizika za zdravlje koji nastaje radi izlaganja azbestu na radnom mjestu, a i jednako važnu prevenciju takvih rizika. Pravilnik definira maksimalno dopustive koncentracije (MDK) azbesta u zraku kojoj smiju biti izloženi radnici u radnom prostoru. Regulira se vrsta i način obavljanja aktivnosti tijekom kojih su radnici izloženi azbestu, način na koji se mjeri koncentracija azbesta u zraku radnog prostora, preventivne mjere za smanjivanje izloženosti azbestu na radu i mjere za zaštitu izloženih radnika. Pravilnik također zabranjuje sve aktivnosti prilikom kojih radnici mogu biti izloženi namjerno dodanom azbestu, dok je obrada i odlaganje proizvoda koji nastaju kod rušenja ili uklanjanja azbesta iznimka pravilnika. Nadzor nad zdravljem radnika se provodi sukladno doktrini medicine rada, a zdravstveni pregledi se obavljaju u zdravstvenim ustanovama koje u svom sastavu imaju medicinu rada ili u privatnim ordinacijama specijalista medicine rada. Pravilnik obavezuje da se zdravstveni kartoni radnika izloženih azbestu moraju čuvati najmanje 40 godina nakon prestanka izlaganja istome (NN 40/7). Zdravstveni pregledi radnika detaljno su definirani u Zakonu o obveznom zdravstvenom nadzoru radnika profesionalno izloženih azbestu (NN 79/07, 139/10) u kojem se nalazi i Pravilnik o uvjetima i načinu praćenja zdravstvenog stanja, dijagnostičkim postupcima kod sumnje na postojanje profesionalnih bolesti uzrokovanih azbestom, te mjerilima za priznavanje profesionalne bolesti uzrokovane azbestom (NN 134/08). Pravilnik određuje obavezan pregled radnika izloženih azbestu svake 3 godine, a minimalan pregled

obuhvaća klinički pregled, radnu anamnezu, spirometriju i radiološku snimku pluća i poplućnice, također postoji i mogućnost uporabe dodatnih postupaka po potrebi (CT, spiroergometrijsko testiranje, biopsiju pluća i poplućnice, mjerenje difuzijskog kapaciteta i plinska analiza arterijske krvi).

8.3. Zakon o zaštiti od ionizirajućeg zračenja i sigurnosti izvora ionizirajućeg zračenja

Zakon određuje i regulira mjere zaštite od ionizirajućeg zračenja i to na način da se mora osigurati provedba načela opravdanosti, optimalizacije i ograničenja ozračenja. Načelo opravdanosti u odnosu na djelatnosti s izvorima ionizirajućeg zračenja ostvaruje se ako djelatnost koja uključuje ozračenje daje korist izloženim pojedincima koja je u svim okolnostima veća od štetnosti uvažavajući gospodarske, socijalne i druge čimbenike. Načelo optimalizacije zaštite od ionizirajućeg zračenja ostvaruje se mjerama zaštite kojima se izlaganje radnika smanjuje toliko nisko koliko je moguće unutar propisanih granica, dok se načelo ograničenja ozračenja provodi primjenom mjera zaštite tako da izlaganje ozračenju mora biti manje od utvrđenih granica ozračenja. Zakon određuje efektivnu dozu kojoj radnik može biti izložen, a ona tijekom rada ne smije biti veća od 100 mSv u razdoblju od pet uzastopnih godina, uz uvjet da u niti jednoj godini petogodišnjeg razdoblja efektivna doza ne smije biti veća od 50 mSv. Radnici koji rade sa izvorima ionizirajućeg zračenja moraju imati posebno stručno obrazovanje o primjeni zaštita od ozračenja, te udovoljavati posebnim zdravstvenim uvjetima prije početka rada koje obavlja djelatnost medicine rada (NN 64/06). Zdravstvene preglede radnika koji su izloženi ionizirajućem zračenju utvrđuje Pravilnik o zdravstvenim uvjetima kojima moraju udovoljavati izloženi radnici, učestalosti pregleda, te sadržaju, načinu i rokovima čuvanja podataka o tim pregledima (NN 111/07). Redovan

zdravstveni pregled prema pravilniku uključuje uzimanje detaljne anamneze, uvid u dozimetrijske podatke za ocjenjivano razdoblje, opći klinčki pregled sa ciljanim pretragama, oftalmološki pregled, psihologijsku obradu, te dodatne pretrage, analize i preglede i to sve prema indikaciji doktora specijaliste medicine rada. Medicinska dokumentacija se mora čuvati dok pregledana osoba ne bude u starosnoj dobi od 75 godina, ali nikako ne kraće od 30 godina od prestanka rada u području izloženosti, a zdravstvene ustanove koje obavljaju djelatnost medicine rada moraju jednom godišnje dostaviti podatke o obavljenim pregledima Hrvatskom zavodu za medicinu rada.

9. Zaključak

Budući da je heterogena skupina bolesti pod nazivom profesionalnog raka preventabilna, potrebno je dosljedno poštivati mjere zaštite na radu i zaštite zdravlja osoba izloženih karcinogenima.

Na taj način bi se izbjegao i/ili smanjio nemali broj oboljelih od zloćudnih bolesti.

10. Zahvale

Zahvaljujem mentorici, prof. dr. sc. Jadranki Mustajbegović, na uloženom vremenu, trudu i stručnim savjetima koji su mi pomogli u pisanju ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svim profesorima, doktorima, sestrama i svom osoblju koji su sudjelovali i pomagali mi tijekom mog studija na Medicinskom fakultetu.

11. Literatura

- [1] Boranić M. i suradnici (2000). Karcinogeneza; suvremena gledišta o podrijetlu malignih tumora, Zagreb, Medicinska naklada.
- [2] Brumen V (2007) Neionizirajuća zračenja. U: Pranjić N (Ur.) Medicina rada. Tuzla: Arthur, str. 279-293.
- [3] Canadian Centre for Occupational Health and Safety –CCOHS.
http://www.ccohs.ca/oshanswers/diseases/occupational_cancer.html
Accessed at 15.04.2014.
- [4] Centar za tumore glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Zagreb
<http://www.orl-zagreb.com.hr/larinks.html>
Accessed at 22.03.2014.
- [5] Centar za tumore glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Zagreb
http://www.orl-zagreb.com.hr/nos_sinusi.html
Accessed at 21.03.2014.
- [6] Institution of Occupational Safety and Health-IOSH.
<http://www.iosh.co.uk/Books-and-resources/Our-OH-toolkit/Occupational-cancer.aspx>
Accessed at 30.03.2014.
- [7] Jovanović J (2007) Ionizirajuće zračenje. U: Pranjić (Ur.) Medicina rada. Tuzla: Arthur, str. 194-202.
- [8] Kanceljak-Macan B Immunological aspects of asbestos-related diseases. Arh Hig Rada Toksikol 60:45-50.
- [9] Pranjić N (2007) Profesionalne maligne bolesti. U: Pranjić (Ur.) Medicina rada. Tuzla: Arthur, str. 245-252.

- [10] Pravilnik o uvjetima i načinu praćenja zdravstvenog stanja, dijagnostičkim postupcima kod sumnje na postojanje profesionalnih bolesti uzrokovanih azbestom te mjerilima za priznavanje profesionalne bolesti uzrokovane azbestom. Narodne novine 134/2008.
- [11] Pravilnik o zaštiti radnika od rizika zbog izloženosti karcinogenim i/ili mutagenim tvarima. Narodne novine 40/07.
- [12] Pravilnik o zaštiti radnika od rizika zbog izlaganja azbestu. Narodne novine 40/07.
- [13] Pravilnik o zdravstvenim uvjetima kojima moraju udovoljavati izloženi radnici, učestalosti pregleda te sadržaju, načinu i rokovima čuvanja podataka o tim pregledima. Narodne novine 11/07.
- [14] Seattle Cancer Care Alliance-SCCA
<http://www.seattlecca.org/what-is-cancer.cfm>
Accessed at 29.04.2014.
- [15] Šarić M, Žuškin E, i sur (2002.). Medicina rada i okoliša, Zagreb, Medicinska naklada.
- [16] Zakon o listi profesionalnih bolesti. Narodne novine 162/98.
- [17] Zakon o izmjenama i dopunama zakona o listi profesionalnih bolesti. Narodne novine 107/07.
- [18] u Zakonu o obveznom zdravstvenom nadzoru radnika profesionalno izloženih azbestu Narodne novine 79/07, 139/10.
- [19] Zakon o zaštiti od ionizirajućeg zračenja i sigurnosti izvora ionizirajućeg zračenja. Narodne novine Narodne novine 64/06
- [20] Zavalić M (2006) Profesionalni karcinomi. Sigurnost 48:11-17.

12. Životopis

Zovem se Srđan Rajčević. Rođen sam 20.11.1989. godine u Varaždinu.

Pohađao sam II. Osnovnu školu u Varaždinu.

Od 2004. do 2008. pohađao sam Prvu gimnaziju Varaždin – matematički smjer. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja prolazio sam sa vrlo dobrim i odličnim uspjehom, te sam sudjelovao na brojnim sportskim natjecanjima i natjecanjima iz biologije i kemije.

Od 2008. do 2014. godine pohađam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Služim se engleskim jezikom.